

**MORANOLINE DERIVATIVE**

**Patent number:** JP54106477  
**Publication date:** 1979-08-21  
**Inventor:** MATSUMURA SHINGO; ENOMOTO HIROSHI;  
AOYANAGI YOSHIKI; YOSHIKUNI YOSHIKI; KURA  
KOUHEI; YAGI MASAHIRO; SHIRAHASE ICHIROU  
**Applicant:** NIPPON SHINYAKU CO LTD  
**Classification:**  
- international: C07D211/46  
- european:  
**Application number:** JP19780011600 19780203  
**Priority number(s):** JP19780011600 19780203

Report a data error here

**Abstract of JP54106477**

**NEW MATERIAL:**A moranoline derivative of the formula (R is H, methyl, ethyl, phenyl, or hydroxymethyl group; X is hydroxyl or mercapto group) and its salt. **EXAMPLE:**N-Hydroxyethylmoranoline-p-toluenesulfonate. **USE:**Medicines having suppressing actions on increase in blood sugar of sugar load animals. **PROCESS:**Moranoline alone is reacted with an epoxide or episulfide in an unreactive solvent to give the objective compound of the formula. Moranoline is alkylated with a beta-halohydrin in a polar solvent, or with a haloketone and reduced to convert the ketone to a hydroxyl group. A derivative having a hydroxyl-protecting group, e.g. tetra-O-benzylmoranoline may be used as a starting compound.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

⑨日本国特許庁(JP)

⑩特許出願公開

## ⑫公開特許公報(A)

昭54—106477

⑤Int. Cl.<sup>2</sup>  
C 07 D 211/46識別記号 ⑤日本分類  
16 E 431.1④公開 昭和54年(1979)8月21日  
発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 3 頁)

## ⑭モラノリン誘導体

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町  
14番地 日本新薬株式会社内

⑮特 願 昭53—11600

⑯発 明 者 倉 紘 平

⑰出 願 昭53(1978)2月3日

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町  
14番地 日本新薬株式会社内

⑱発 明 者 松村進午

同

八木政広

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町  
14番地 日本新薬株式会社内京都市南区吉祥院西ノ庄門口町  
14番地 日本新薬株式会社内

同

榎本宏

⑲出 願 人 日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町  
14番地 日本新薬株式会社内京都市南区吉祥院西ノ庄門口町  
14番地

同

青柳良明

⑳代 理 人 弁理士 片岡宏

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町  
14番地 日本新薬株式会社内

最終頁に続く

同

吉国義明

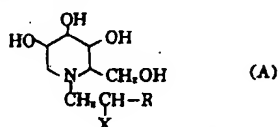
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

モラノリン誘導体

## 2. 特許請求の範囲

次の一般式(A)

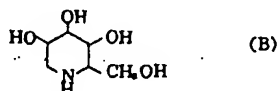


で表わされるモラノリン誘導体およびその塩。

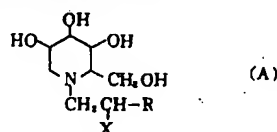
(ただし、式中Rは水素、メチル基、エチル基、フェニル基  
又はヒドロキシメチル基を表わし、Xは水酸基、又はメルカ  
プト基を表わす。)

## 3. 発明の詳細な説明

本発明者らは先に漢薬桑白皮中より下の(B)式で表わされ  
る物質を天然物として初めて単離し、モラノリンと命名し報  
告した。(八木ら; 日本農芸化学会誌, 50巻 571頁  
(1976年))



その後本発明者らはモラノリンの各種誘導体を合成し、その  
薬理作用を種々研究の結果、下式(A) (式中Rは水素、メチ  
ル基、エチル基、フェニル基又はヒドロキシメチル基を表わ  
し、Xは水酸基又はメルカプト基を表わす。)で表わされる新  
規なモラノリンの誘導体に、糖負荷動物の血糖上昇を抑制す  
るという医薬品として極めて有用な作用のある事を発見し、  
本発明を完成した。



即ちラットに蔗糖2.0g/kgと(A)式物質10mg/kgとを同時に  
経口投与し、30分後の血糖上昇抑制率を測定すると第1表  
に示すように、本発明に含まれる物質は何れも50~90%の  
強い抑制効果を有している。

特開 昭54-106477(2)

第1表

物質番号	X	R	抑制率
I	OH	H	86%
II	OH	CH <sub>3</sub>	68%
III	OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	70%
IV	OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	74%
V	OH	CH <sub>2</sub> OH	49%
VI	SH	H	62%
VII	SH	CH <sub>3</sub>	51%

更に本発明に含まれる物質はモフノリンと異なり、塩基性窒素が第3級であり、且つ置換基上のアルキル基、フェニル基、水酸基、メルカプト基等の存在からモフノリンとは消化管吸収、代謝分解、排泄等の態様が当然異なるものと考えられ、この点での有用性も否定する事はできない。

本発明に含まれる物質はいずれも文献未載の新規物質であるが、その合成にあたっては各種の合成法を採用することが可能である。一般的にはモフノリンそのものとエギキンド類又はエビスルフィド類とを非反応性溶媒中で反応させる事により高収率で合成する事ができる。又モフノリンを極性溶媒中β-ハロヒドリン類でアルキル化する事によっても有利に合

成可能である。又α-ハロケトン類でアルキル化した後ケトン還元して水酸基にする方法も採用し得る。原料であるモフノリンはそのまま勿論使用し得るが、そのほかに例えばモフノリンの水酸基をあらかじめ保護したもの例えばテトラ-O-ベンジルモフノリンを原料として反応を行ない、次いで保護基を除去して目的物を得る事もできる。

以下実施例により本発明に含まれる物質の合成法につき更に詳細に述べる。

#### 実施例1 化合物(I)の合成

テトラ-O-ベンジルモフノリン(融点44~46°,  $[\alpha]_D^{25}$  38°(エタノール)) 12.0gをDMF 100mlに溶解し、エチレンブromヒドリン 14g, 無水炭酸カリウム 15gを加えてオートクレーブ中85~95°で6時間加熱攪拌。冷後水で稀釈し、エーテル抽出、淡黄色油状のN-ヒドロキシエチルテトラ-O-ベンジルモフノリン 12.5gを得る。上に得られたN-ヒドロキシエチル体 5.0gに47%臭化水素酸 50mlを加え、100°で1時間加熱攪拌。冷後水で稀釈し、ベンゼンで洗浄し、水層を減圧下乾固し、残留物を少量の水に溶解してイオン交換樹脂ダウエックス 1×2のカラムに通じ、留出液を更にダウエックス 50W×4のカラムに通じ、

$[\alpha]_D^{25}$  8.4°(水), 収量 1.73g。

#### 実施例4 化合物(III)の合成

モフノリン 1.0gを水 3ml, エタノール 100mlに溶解し、1,2-ブチレンオキシド 3mlを加えて封管中にて100°で4時間加熱する。冷後反応液を減圧乾固し、残留物にp-トルエンスルホン酸 1.3gを加えて塩としエタノールより再結晶する。N-β-ヒドロキシブチルモフノリン-p-トルエンスルホン酸塩: C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>·C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S; 融点 164-169°C  $[\alpha]_D^{25}$  12.3°(水) 収量 1.69g。

#### 実施例5 化合物(IV)の合成

モフノリン 1.0gを水 2ml, メタノール 30mlに溶解し、スチレンオキシド 1.5gを加え、8時間加熱還流する。反応液を減圧下乾固し、残留物をイソプロパノールに溶解放置すれば結晶が析出する。これをメタノールより再結晶する。N-β-ヒドロキシフェニルモフノリン: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>; 融点 219-220°C  $[\alpha]_D^{25}$  -39.3°(水)。収量 0.73g。

#### 実施例6 化合物(V)の合成

テトラ-O-ベンジルモフノリン 3.0gをエタノール 30mlに溶解し、グリシドール 1.5gを加えて10時間加熱還流する。反応液を減圧乾固し、残留物をエーテルで抽出する。

#### 実施例2 化合物(I)の合成

モフノリン 1.0gを水 3ml, メタノール 100mlに溶解し、エチレンオキシド 1mlを加えて封管中 100°で1時間加熱し、冷後反応液を減圧乾固し、残留する粘稠油状物にp-トルエンスルホン酸 1.0gを加えて塩としイソプロパノールより再結晶する。N-ヒドロキシメチルモフノリン-p-トルエンスルホン酸塩: 融点 159-161°C 収量 1.88g。

#### 実施例3 化合物(II)の合成

モフノリン 1.0gを水 3ml, メタノール 100mlに溶解し、プロピレンオキシド 3mlを加えて封管中で100°に4時間加熱する。冷後反応液を減圧下乾固し、残留物にp-トルエンスルホン酸 1.1gを加え塩とし、エタノールより再結晶する。N-β-ヒドロキシプロピルモフノリン-p-トルエンスルホン酸塩: C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>·C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S 融点 184-187°C

特開 昭54-106477 (3)

抽出物を酢酸 50 ml に溶解し、47 多臭化水素酸 30 ml を加え、80° で 1.5 時間加熱する。反応物を減圧下で乾固し、残留物を水に溶解してイオン交換樹脂ダウエックス 1×2 のカラムを通過させ、続いてダウエックス 50W×4 のカラムに通じる。50W×4 吸着物を 1% アンモニア水で溶出し、溶出液を減圧下で乾固すれば無色油状の N-β, γ-ジヒドロキシプロピルモフノリン  $C_6H_9NO_3$  1.3 g を得る。結晶化困難。  
 $[\alpha]_D^{25} - 6.5^\circ$  (水)

#### 実施例 7 化合物 (VI) の合成

実施例 1 で得られた N-β-ヒドロキシエチル テトラ-O-ベンジルモフノリン 3.0 g をチオニクロリド 10 ml 中で 1 時間加熱還流し、ついでトルエン 20 ml を加えたのち反応物を減圧下で乾固する。得られる残留物をメチルセロソルブ 10 ml に溶解し、チオウレア 500 呎を加えて 2 時間加熱還流。後 10% 苛性ソーダ水 10 ml を加えて更に 1 時間還流し、水 100 ml で稀釈後酢酸酸性としてエーテルで抽出する。抽出物をイソプロパノールエーテル混液より再結晶する。N-メルカプトエチルテトラ-O-ベンジルモフノリン：  
 融点 94~95°C 収量 1.2 g。  
 上に得られた結晶 1.1 g を 47 多臭化水素酸 10 ml 中 100°

3 時間加熱還流。冷後水で稀釈し、ベンゼンで洗滌後減圧乾固し、残留する結晶をメタノールより再結晶する。N-メルカプトエチルモフノリン臭化水素酸塩： $C_6H_9O_3NS \cdot HBr$   
 融点 220-222°C  $[\alpha]_D^{25} - 46.5^\circ$  (水) 収量 0.42 g。

#### 実施例 8 化合物 (VII) の合成

モフノリン 500 呎を水 2 ml、メタノール 30 ml に溶解し、プロピレンスルフィド 2 ml を加えて封管中 100°C 20 時間加熱する。反応物を減圧下で乾固し、残留物に水を加えて不溶物を除去後、イオン交換樹脂ダウエックス 50W×4 のカラムに通じ、カラムをメタノールで洗滌後、吸着物を 1% アンモニア水で溶出する。溶出液を減圧乾固し、残留する結晶をメタノールより再結晶する。N-β-メルカプトプロピルモフノリン  $C_6H_9O_3NS$ ： 融点 178-181°C  
 $[\alpha]_D^{25} - 33.8^\circ$  (水) 収量 225 呎

以 上

#### 第 1 頁の続き

◎発 明 者 白波瀬一朗  
 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町  
 14 番地 日本新薬株式会社内